

Effekt av gluten- och mjölkproteinfri kost på gastrointestinala symtom hos barn med autismspektrumtillstånd

En systematisk översiktsartikel

Isabell Stahlén och Mikaela Thelander

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp

Dietistprogrammet 180/240 hp

Handledare: Andrea Mikkelsen

Examinator: Frode Slinde

2017-04-05

Sahlgrenska akademien



GÖTEBORGS UNIVERSITET

Sahlgrenska Akademin
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Effekt av gluten- och mjölkproteinfri kost på gastrointestinala symtom hos barn med autismspektrumtillstånd: En systematisk översiktsartikel

Författare: Isabell Stahlén och Mikaela Thelander

Handledare: Andrea Mikkelsen

Examinator: Frode Slinde

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2017-04-05

Bakgrund: Autismspektrumtillstånd (ASD) är ett samlat begrepp för flera neurologiska funktionsnedsättningar vilket leder till ett nedsatt eller annorlunda sätt att ta in, bearbeta och förstå information. Hypoteser antyder att peptider från gluten och kasein skulle kunna ha en påverkan på beteenden typiska vid ASD, samt en påverkan på gastrointestinala (GI) symtom vilket är frekvent förekommande hos barn med ASD.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att granska och sammanställa det vetenskapliga underlaget för effekten av gluten- och mjölkproteinfri (GMF) kost på GI-symtom hos barn med ASD.

Sökväg: Systematiska litteratursökningar genomfördes under januari 2017 i databaserna PubMed och Scopus. Sökord som användes var "autism", "autism spectrum disorders", "gastrointestinal", "gluten", "casein", "free", "child", "children", "wheat" och "dairy" (fritext) samt "autism spectrum disorder", "diet, gluten-free" och "milk proteins" (MeSH).

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var RCT- och cross over-studier, GMF-kost som intervention, utfallsmått GI-symtom, humanstudier på barn (0-17 år) med diagnos ASD samt artiklar skrivna på svenska eller engelska.

Datainsamling och analys: Totalt tre artiklar granskades med hjälp av "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" utformad av Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering. Sammanvägd evidensstyrka bedömdes med hjälp av granskningsmallen "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" utformad av Göteborgs Universitet.

Resultat: I samtliga studier kunde ingen skillnad i GI-symtom påvisas mellan interventions- och kontrollgrupp. En studie påvisade en signifikant skillnad i GI-symtom inom interventionsgrupp.

Slutsats: Studierna visar måttlig evidensstyrka (+++) för att en GMF-kost saknar effekt på GI-symtom hos barn med ASD.

Nyckelord: Autismspektrumtillstånd, gluten, kasein, mjölkprotein, gastrointestinala symtom

Abstract

Title: Effect of a gluten and milk protein free diet on gastrointestinal symptoms in children with Autism Spectrum Disorder: A systematic review

Author: Isabell Stahlén and Mikaela Thelander

Supervisor: Andrea Mikkelsen

Examiner: Frode Slinde

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: April 5th, 2017

Background: Autism spectrum disorders (ASD) is a collective term for neurodevelopmental disorders which leads to a reduced or different way of perceive, process and understand information. Hypotheses suggest that peptides originated from gluten and casein may have an impact on behaviors typical of ASD, as well as an impact on gastrointestinal (GI) symptoms which are frequent in children with ASD.

Objective: The aim of this study was to review and summarize the scientific evidence for the effect of a diet free from gluten and milk proteins on GI symptoms in children with ASD.

Search strategy: Systematic literature searches were conducted during January 2017 in the databases PubMed and Scopus. Keywords used were "autism", "autism spectrum disorders", "gastrointestinal", "gluten", "casein", "free", "child, "children", "wheat" and "dairy" (free text) and "autism spectrum disorder", "diet, gluten-free" and "milk proteins" (MeSH).

Selection criteria: Inclusion criteria were RCT and cross-over studies, interventions consisting of a diet free from gluten and milk proteins, GI symptoms as outcome measures, human studies in children (0-17 years) diagnosed with ASD and articles written in Swedish or English.

Data collection and analysis: A total of three articles were audited using the template "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" by Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering. Total strength of evidence was assessed using the audit model "Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE" by University of Gothenburg.

Main results: None of the studies showed any difference in GI symptoms between intervention and control group. One study showed a significant difference in GI symptoms in the intervention group.

Conclusions: The studies show a moderate strength of evidence (+++) that a diet free from gluten and milk proteins has no effect on GI symptoms in children with ASD.

Keywords: Autism spectrum disorders, gluten, casein, milk proteins, gastrointestinal symptoms

Förkortningar

ASD	Autism Spectrum Disorder (autismspektrumtillstånd)
CNS	Centrala nervsystemet
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GFCF	Gluten Free Casein Free (glutenfri, kaseinfri)
GI	Gastrointestinal
GMF	Gluten- och mjölkproteinfri
GSSI	Gastrointestinal Symptom Severity Index
IP	Intestinal Permeabilitet
RCT	Randomized Controlled Trial (randomiserad kontrollerad studie)
SBU	Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering
UNS	Utan Närmare Specifikation

Begrepp

Counter balanced order	En randomiseringsmetod för upprepade interventioner. Metoden är till för att styra och kontrollera effekter baserade på interventionsordningen vid upprepade mätningar. Detta för att undvika bias orsakat av vilken ordning de olika behandlingarna ges och ge ökad styrka åt studiedesignen.
GSSI	Ett skattningsinstrument för mätning av självrapporterad frekvens, allvarlighetsgrad och besvär av upplevda GI-symtom.

Innehållsförteckning

1. Introduktion	6
1.1 Bakgrund	6
1.2 Problemformulering	8
1.3 Syfte	8
1.4 Frågeställning	8
2. Metod	9
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	9
2.2 Datainsamlingsmetod	9
2.3 Databearbetning	10
2.4 Granskning av relevans och kvalitet	11
3. Resultat	12
3.1 Enskilda studiers kvalitet	12
3.2 Evidensgradering	17
4. Diskussion	18
4.1 Systematisk metod	18
4.2 Inkluderade studier	18
4.3 Forskningens bakgrund	20
4.4 Barn med ASD som studiepopulation	20
4.5 GMF-kost	21
5. Slutsats	23
Referenser	24
Bilaga 1	1

1. Introduktion

I denna systematiska översiktsartikel behandlas ämnet gluten- och kaseinfri (GFCF) kost till barn med autismspektrumtillstånd (ASD). Mjölksprotein består till stor del av kasein men även av vassle. I praktiken betyder oftast en kaseinfri kost en mjölkproteinfri kost då livsmedel fria från enbart kasein är svåra att tillgå i dagligvaruhandeln. Inom forskningsvärlden används ofta begreppet GFCF-kost oavsett om interventionen innebär ett uteslutande av rent kasein eller mjölkprotein, detta då kaseinet är vad som analyseras och antas skapa en effekt. Artiklar och studier som nämns i denna översiktsartikel rör både interventioner med gluten och kasein samt gluten och mjölkpulver. I fortsättningen benämns GFCF-kosten som gluten- och mjölkproteinfri (GMF) kost, oberoende av om interventionen består av rent kasein eller mjölkprotein samt hur kosten benämns i inkluderade studier och refererade artiklar.

1.1 Bakgrund

ASD är ett samlat begrepp för flera olika neurologiska funktionsnedsättningar. Tillståndet beror på biologiskt betingade, medfödda eller tidigt uppkomna avvikelser i det centrala nervsystemet (CNS) vilket leder till ett nedsatt eller annorlunda sätt att ta in, bearbeta och förstå information. Även kognitiva funktioner nödvändiga för den sociala och språkliga förmågan samt föreställningsförmågan och flexibiliteten påverkas (1). Den globala prevalensen uppgår till cirka 1 % av populationen (2) och i Sverige finns omkring 15 000 barn och unga med diagnosen ASD (1). Tillståndet är upp till fyra gånger vanligare hos pojkar än hos flickor (2). Diagnoskriterierna baseras på studier gjorda främst på pojkar vilket skulle kunna vara en förklaring till skillnaden i diagnosens könsfördelning (1). Enligt tidigare kriterier har olika autismsliknande tillstånd klassats som separata diagnoser: autistiskt syndrom, Retts syndrom, desintegrativ störning/Hellers syndrom, Aspergers syndrom och genomgripande störning i utvecklingen utan närmare specifikation (UNS) (3). År 2013 publicerades de uppdaterade diagnoskriterierna från American Psychological Association och numera klassas syndromen som delar av ett brett spektrum snarare än separata diagnoser. Individer diagnostiserade med autistiskt syndrom, Aspergers syndrom eller genomgripande störning i utvecklingen UNS enligt de tidigare kriterierna bör istället räknas in i den nya diagnosen ASD. För diagnosen ASD måste två kriterier uppfyllas:

- 1) begränsningar i social kommunikation och interaktion som visar sig i flera sammanhang.
- 2) begränsat, repetitivt beteende, intressen och aktiviteter (2).

Det restriktiva beteende som karaktäriserar ASD kan även ta sig uttryck i ett selektivt ätande (4-6), där svårigheter för matens konsistens, textur, temperatur och form samt blandad mat är vanligt förekommande. Konsistens och textur kan vara ett problem för många barn men är mer frekvent hos barn med ASD och även den vanligaste anledningen till matvägran (7). Det selektiva ätandet har visat sig ge en högre risk för ett inadekvat näringsintag (8, 9). Det finns även studier som visar att barn med ASD har en högre risk för övervikt och fetma där ensidiga matvanor och en stillasittande livsstil med hög andel skärmtid kan ha betydelse (10, 11).

År 1979 publicerades hypotesen som har lagt grunden för forskningsområdet GMF-kost som behandling vid ASD. Hypotesen antyder att individer med denna diagnos skulle ha en endogen överaktivitet i hjärnans opiatssystem vilket verkar framkalla symtom som minskad smärtkänslighet, minskad affektion, minskad social kommunikation samt ett ihållande, repetitivt beteende. Dessa symtom överensstämmer med de karaktäristiska dragen vid ASD

(12). En utveckling av denna hypotes är att peptider från proteiner som gluten och kasein skulle kunna passera genom tarmen på grund av en ökad intestinal permeabilitet (IP), ta sig genom blod-hjärn-barriären och påverka CNS genom dess möjlighet att binda till receptorer och verka som opioider (13, 14). Barn med ASD som har ätit en GMF-kost har visat framsteg på områden som distansering, social och känslomässig utveckling, fysisk kontakt och icke-verbal kommunikation (15, 16). Andra interventionsstudier har varken funnit symtomförbättringar eller signifikanta skillnader mellan intervention- och kontrollkost (17, 18). Systematiska översiktsartiklar menar att underlaget inte anses vara tillräckligt för att stödja en eventuell positiv effekt av GMF-kost på autistiska drag och beteenden, som till exempel kognitiva färdigheter, interaktion och kommunikation (19, 20).

Det har visat sig att barn med ASD som äter en strikt GMF-kost har signifikant lägre IP än barn med ASD som inte äter denna kost ($p=0,014$) (21). Hypoteser finns kring ett möjligt samband mellan gastrointestinala (GI) symtom och IP, men än har ingen tydlig korrelation kunnat påvisas (21, 22). Problematik som GI-symtom är frekvent förekommande hos barn med ASD (23) där funktionell förstoppning är den vanligaste diagnosen (24). Prevalensen av GI-symtom som diarré, förstoppning och buksmärta har visat sig vara fyra gånger högre hos barn med ASD än hos barn utan diagnos (25). Barn med ASD och GI-problematik visar även en svårare symtombild på mått som irritabilitet, ångest och social tillbakadragenhet än barn med ASD utan GI-symtom (23).

För att mäta GI-symtom används bland annat metoder som validerade eller icke validerade frågeformulär. Ytterligare ett sätt att mäta GI-symtom är Bristol Stool Scale, en sjugradig skala för att mäta avföringsfrekvens och -konsistens. Lewis och Heaton (1997) (26) var några av de första som bekräftade validiteten i att mäta GI-symtom genom denna typ av skala. De föreslog även att metoden skulle tas i bruk i klinisk praxis såväl som inom forskning.

Hos vårdnadshavare finns det en tro på att rätt kost kan ha en positiv inverkan på autistiska drag och nutrition anses som en viktig del av barnets mående (27). Det har även visat sig att barn med ASD oftare än friska barn får någon typ av specialkost där ett undvikande av gluten och mjölkprotein är en av de mest förekommande åtgärderna (7, 28).

Alla barn har rätt till bra hälsa, sjukvård och tillgång till näringsrika livsmedel för att främja utveckling (29). En eliminationskost som en GMF-kost innebär att livsmedel innehållande dessa proteiner utesluts helt ur kosten. Att eliminera specifika proteiner kan vara essentiellt vid påvisade allergier eller intoleranser, som gluten vid celiaki och mjölkprotein vid mjölkproteinallergi (30, 31). Gluten och mjölkprotein ingår i livsmedel vanligt förekommande i en svensk matkultur. Uteslutande av dessa livsmedel utan råd och rekommendationer från dietist eller övrig sjukvårdspersonal ökar risken för försenad utveckling och brist på näringsämnen viktiga för barn som växer (32).

1.2 Problemformulering

I dagsläget är vetskapen liten kring huruvida en GMF-kost skulle kunna ha effekt på ytterligare symtom hos dessa barn, som exempelvis de frekvent förekommande GI-symtomen. Endast ett fåtal studier har undersökt sambandet mellan en GMF-kost och GI-symtom. Om en positiv effekt påvisas skulle detta kunna ge stöd till kosten som behandling vid ASD och GI-problematik. Det saknas dock en systematisk översiktsartikel som bedömer det vetenskapliga underlaget för GMF-kostens effekt på GI-symtom hos barn med ASD.

1.3 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att granska och sammanställa det vetenskapliga underlaget för effekten av GMF-kost på GI-symtom hos barn med ASD.

1.4 Frågeställning

Kan en GMF-kost påverka GI-symtom hos barn med ASD?

2. Metod

Insamling och bearbetning av data till denna systematiska översiktsartikel har skett med en systematisk metod. Slutgiltig databearbetning genererade tre artiklar som uppfyllde bestämda inklusionskriterier.

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

Det primära utfallsmåttet för denna systematiska översiktsartikel var GI-symtom i form av avföringsfrekvens och -konsistens, buksmärta samt kräkning.

I denna systematiska översiktsartikel inkluderades randomiserade, kontrollerade studier (RCT) samt cross over-studier där interventionen bestod av en GMF-kost och där GI-symtom användes som utfallsmått. Ytterligare inklusionskriterier var humanstudier på barn (0-17 år) med diagnosen ASD. Studierna måste vara skrivna på svenska eller engelska. Studier där enbart glutenfri eller enbart mjölkproteinfri kost användes som intervention eller där supplementering tillfördes exkluderades.

2.2 Datainsamlingsmetod

Insamling av data skedde under januari 2017 genom litteratursökningar i två databaser: PubMed och Scopus (se tabell 1). Ovan nämnda inklusions- och exklusionskriterier togs i beaktande under urvalsprocessen.

Två sökningar gjordes även i Cochrane library för att utesluta publicering av tidigare systematiska översiktsartiklar på ämnet GMF-kost vid GI-symtom hos barn med ASD. Kombinationer av sökord som användes var "gluten free diet AND autism" och "gluten AND casein AND autism spectrum disorder". Alla sökord skrevs som fritext förutom "autism spectrum disorder" som var en MeSH-term. Inga relevanta publikationer påträffades.

Litteratursökningar gjordes i databaserna PubMed och Scopus genom en kombination av fria sökord och MeSH-termer. De sökord som användes var "autism", "autism spectrum disorders", "gastrointestinal", "gluten", "casein", "free", "child" och "children" (fritext) samt "autism spectrum disorder" och "diet, gluten-free" (MeSH). Inga avgränsningar användes. Kompletterande sökningar genomfördes med sökorden "wheat", "dairy", "autism" (fritext) samt "autism spectrum disorder" och "milk proteins" (MeSH).

Totalt genomfördes 14 sökningar av författarna under sammanlagt fyra tillfällen. Genom så kallad "snowballing" utfördes ytterligare en sökning där referenslistor i relevanta artiklar samt systematiska översiktsartiklar med liknande frågeställningar lästes igenom. Detta resulterade i fynd av en nyligen avslutad studie som ännu inte har publicerats och därför inte inkluderats i denna artikel.

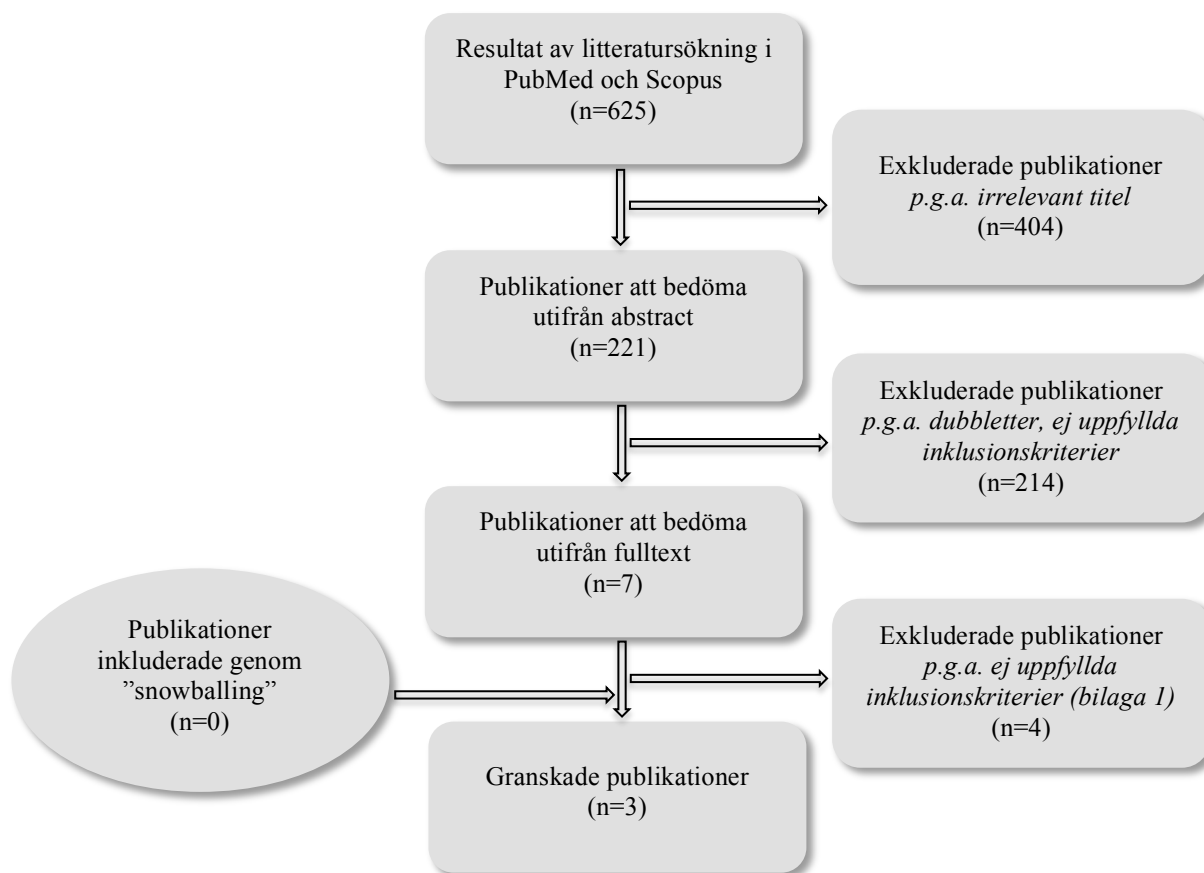
Tabell 1. Beskrivning av litteratursökning

	Databas	Datum	Sökord, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda artiklar*	Referenser
1.	PubMed	170118	Gluten AND autism AND children	99	5	(17, 22, 33-35)
2.	PubMed	170118	Autism spectrum disorder [MeSH] AND diet, gluten-free [MeSH] AND child	25	3 (3)	(17, 33, 35)
3.	PubMed	170118	Autism spectrum disorders AND gastrointestinal AND gluten AND casein	15	3 (3)	(22, 33, 35)
4.	PubMed	170118	Autism spectrum disorder [MeSH] AND gluten AND casein AND free	27	3 (3)	(17, 33, 35)
5.	PubMed	170118	Gluten AND gastrointestinal AND autism spectrum disorder [MeSH]	19	3 (3)	(22, 33, 35)
6.	Scopus	170118	Gluten AND autism AND children	177	7 (5)	(17, 18, 22, 33-36)
7.	Scopus	170119	Autism spectrum disorder AND diet, gluten-free AND child	71	6 (6)	(17, 18, 22, 33, 35, 36)
8.	Scopus	170119	Autism spectrum disorders AND gastrointestinal AND gluten AND casein	28	4 (4)	(22, 33, 35, 36)
9.	Scopus	170119	Autism spectrum disorder AND gluten AND casein AND free	63	5 (5)	(17, 18, 33, 35, 36)
10.	Scopus	170119	Gluten AND gastrointestinal AND autism spectrum disorder	42	4 (4)	(22, 33, 35, 36)
11.	PubMed	170202	Wheat AND dairy AND autism spectrum disorder [MeSH]	2	0	–
12.	PubMed	170202	Wheat AND autism	25	0	–
13.	Scopus	170202	Wheat AND dairy AND autism spectrum disorder [MeSH]	2	0	–
14.	PubMed	170210	Milk proteins [MeSH] AND autism spectrum disorder [MeSH]	30	3 (3)	(17, 33, 35)
Totalt antal:				625 st.	7 st.	

* Läst i fulltext. Dubletter redovisas inom parantes.

2.3 Databearbetning

Genomförd litteratursökning (se figur 1) genererade 625 träffar där titlar lästes och 404 artiklar med irrelevanta titlar exkluderades. Av kvarvarande 221 artiklar lästes sammanfattning, varefter ytterligare 214 artiklar exkluderades på grund av dubletter och ej uppfyllda inklusionskriterier rörande studiedesign, intervention eller utfallsmått. Sju artiklar bedömdes som relevanta och lästes i fulltext varefter ytterligare fyra exkluderades. För detaljer om exkluderade artiklar, se bilaga 1. Efter litteratursökningen kvarstod tre artiklar som uppfyllde bestämda inklusionskriterier.



Figur 1. Flödesschema över databearbetning.

2.4 Granskning av relevans och kvalitet

Som underlag för kvalitetsgranskningen av de tre artiklarna användes “Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier” utformad av Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering (SBU) (37). Artiklarna bedömdes utifrån risk för selektionsbias, behandlingsbias, bedömningsbias, bortfallsbias, rapporteringsbias samt intressekonfliktsbias. Granskningen genomfördes av de två författarna oberoende av varandra. Ett övergripande omdöme gavs för respektive artikel: hög, medelhög eller låg risk för systematiska fel vilket motsvarar låg, medelhög eller hög studiekvalitet. Efter enskild bedömning gjordes en överläggning mellan författarna där konsensus uppnåddes.

En gemensam bedömning av artiklarna för effektmåttets evidensstyrka gjordes med hjälp av granskningsmallen “Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE” utformad vid avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition, Göteborgs Universitet. Hänsyn togs till studiekvalitet, överensstämmelse mellan studierna, överförbarhet och relevans, precision i data samt publikationsbias. Den sammanlagda evidensstyrkan kunde graderas som hög (++++), måttlig (+++), låg (++) eller mycket låg (+).

3. Resultat

Resultatdelen baseras på tre artiklar med GMF-kost som intervention. En sammanfattning av studierna redovisas i tabell 2. Två artiklar bedömdes ha hög till medelhög studiekvalitet (22, 34), en artikel bedömdes ha medelhög studiekvalitet (35). Slutgiltig sammanvägning gav en måttlig evidensstyrka för GI-symtom som effektmått.

3.1 Enskilda studiers kvalitet

Hyman, S. L et al. (2016)

The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism (34).

Studiedesign: Studien använde en dubbelblindad och placebokontrollerad cross over-design. Randomisering skedde i en *counterbalanced order* (se begrepp). Studien utfördes i USA.

Studiepopulation: Inklusionskriterier var barn under sex år med diagnosen autistiskt syndrom, Aspergers syndrom eller genomgripande störning i utvecklingen UNS enligt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) IV. Barnen var tvungna att vara inskrivna i ett beteendeanalys-program. Exklusionskriterier var intag av psykofarmaka eller sömnmedel, förekomst av krampanfall, kronisk sjukdom, celiaki samt vete- eller mjölkproteinallergi, barn med näringsbrist eller bristande språkkunskaper hos föräldrar. Totalt 22 barn, ålder tre till fem år, inkluderades i studien. Efter bortfall på åtta barn kvarstod 14 studiedeltagare varav tolv pojkar och två flickor.

Intervention: Studien inkluderade tre faser som varade i totalt 30 veckor. Under implementeringsfasen introducerades GMF-kosten i minst sex veckor och bibehölls därefter under provokationsfasens nästkommande tolv veckor. Provokationsfasen innefattade fyra typer av provokationer i form av mellanmål innehållande enbart gluten, enbart mjölkprotein, både gluten och mjölkprotein eller placebo. Provokationerna genomfördes en gång per vecka under tolv veckor. De tolv veckorna delades in i tre block, vardera block bestående av alla fyra provokationer. Mellanmålen anpassades efter studiedeltagarnas individuella preferenser i smak och textur och baserades på en typisk portionsstorlek för det enskilda barnet. Mellanmål med gluten innehöll 20 g vetemjöl, de glutenfria innehöll samma mängd ris- eller tapiokamjöl. Mellanmålen med mjölkprotein innehöll 22 g komjölkspulver, de mjölkproteinfria innehöll sojadryck. Mängderna var avsedda att uppnå rekommenderad dos för provokation (8-10 g) för att säkerställa minimumdos för att uppnå effekt (0,15 mg per kg kroppsvikt). Efter tolv veckors provokation följde tolv veckors upprätthållandefas där familjerna själva fick välja att fortsätta, modifiera eller avsluta GMF-kosten.

Datainsamling och dataanalys: Utfallsmåttet GI-symtom mättes med hjälp av Bristol Stool Scale. En jämförelse av förändring i avföringsfrekvens och -konsistens gjordes dels mellan dagen före provokation och provokationsdag, dels mellan dagen före provokation och dagen efter provokation för både placebo- respektive provokationskost. Förändringar i symtombild beroende av kost jämfördes sedan med varandra med hjälp av t-test.

Resultat: Minimumdos för effekt uppnåddes i totalt 143 av 168 provokationer. Ingen signifikant skillnad i avföringsfrekvens ($p=1,00$) eller -konsistens ($p=0,81$) sågs mellan de olika kosterna under provokationsdagarna. Ingen signifikant skillnad i avföringsfrekvens

($p=1,00$) eller -konsistens ($p=0,89$) sågs mellan de olika kosterna dagen efter en provokation. Studien kunde inte finna någon effekt av GMF-kost på avföringsfrekvens och -konsistens.

Studiekvalitet: Efter granskning enligt "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" utformad av SBU bedömdes studien ha hög till medelhög studiekvalitet. Studiedeltagarna var sina egna kontroller vilket minskade risken för fel i individuella skillnader. Då randomisering av interventioner dessutom skedde i counterbalanced order bedömdes risken för selektionsbias som låg. Studien var dubbelblindad vilket gav stor betydelse för studiens kvalitet. Följsamheten till GMF-kosten under provokationsfasen kontrollerades veckovis av en blindad dietist men redovisades inte i resultaten. Följsamheten till provokationerna var god och redovisades tydligt. Risken för behandlingsbias bedömdes som låg. Utfallsmåttet var delvis känsligt men då ett validerat frågeformulär användes ansågs den totala risken för bedömningsbias vara låg. Studien hade ett högt bortfall på 36 % vars orsaker redovisades för. Den totala risken för bortfallsbias bedömdes som hög. Studien angav att ett studieprotokoll hade följts och mätte även biverkningar på ett systematiskt sätt. Risken för rapporteringsbias bedömdes som låg liksom risken för intressekonfliktbias.

Navarro, F. et al. (2015)

Are 'leaky gut' and behaviour associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? (22).

Studiedesign: Studien använde en dubbelblindad, placebokontrollerad RCT-design och utfördes i USA.

Studiepopulation: Inklusionskriterier var barn mellan fyra och sju år med diagnosen autistiskt syndrom enligt DSM-IV samt med vårdnadshavare villiga att låta barnen följa och bibehålla en GMF-kost i sex veckor. Exklusionskriterier var barn med födoämnesallergi, celiaki, inflammatorisk tarmsjukdom, GI-infektion som kunde påverka IP samt neurologiska problem. Tolv deltagare mellan sex och sju år inkluderades i studien. Blockrandomisering till interventions- och kontrollgrupp gav sex deltagare i varje grupp. Alla deltagare fullföljde hela studieperioden.

Intervention: Alla studiedeltagare åt en GMF-kost under två veckor innan interventionens start och bibehöll kosten under hela studietiden. Interventionsgruppen fick äta en kost innehållande gluten och mjölkprotein och kontrollgruppen en GMF-kost. Interventionen varade i fyra veckor där vårdnadshavarna blev tilldelade gluten- och mjölkpulver eller rårismjöl veckovis. Den dagliga dosen var standardiserad utifrån barnets vikt och bestod av 0,5 g glutenpulver per kg kroppsvikt samt 0,5 g fettfritt mjölkpulver per kg kroppsvikt för interventionsgruppen. Kontrollgruppen fick 1,0 g rårismjöl per kg kroppsvikt.

Datainsamling och dataanalys: Generaliserande modeller användes för att fastställa en eventuell skillnad i uppvisade GI-symtom mellan interventions- och kontrollgrupp över tid.

Resultat: I kontrollgruppen rapporterade två deltagare hård avföring vid baslinjen samt vid vecka två. Vid baslinjen och uppföljning i vecka två rapporterades i interventionsgruppen inga GI-symtom. I vecka fyra rapporterade en deltagare i interventionsgruppen periodiska, övergående buksmärter och hård avföring, en deltagare rapporterade periodvis lös avföring. I vecka fyra rapporterade fem deltagare i kontrollgruppen periodvis lös avföring, en deltagare rapporterade hård avföring och två deltagare rapporterade periodiska, övergående buksmärter. Inga skillnader i GI-symtom kunde påvisas mellan interventions- och kontrollgrupp.

Studiekvalitet Efter granskning enligt "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" utformad av SBU bedömdes studien ha hög till medelhög studiekvalitet. Det var en randomiserad studie med väl sammansatta grupper vilket gav en låg risk för selektionsbias. Studien var dubbelblindad och studiedeltagarna behandlades på ett likartat sätt. Följsamheten kontrollerades varje vecka av dietist men redovisades inte i resultaten. Risken för behandlingsbias bedömdes som låg. Metoden som användes för att mäta utfallsmåttet var ett icke validerat frågeformulär. Detta ökade risken för bedömningsbias då utfallsmåttet ansågs vara känsligt och den totala risken bedömdes som medelhög. Studien hade inga bortfall vilket gav en låg risk för bortfallsbias. Studien angav att ett studieprotokoll hade följts och det var tydligt vilka utfallsmått som var primära respektive sekundära. Inga biverkningar mättes men den totala risken för rapporteringsbias bedömdes ändå som låg. Att intressekonflikter förelåg kunde inte uteslutas då författarna inte angav något om detta. Risken för intressekonfliktbias bedömdes därför som medelhög.

Pusponegoro, H. D et al. (2015)

Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. (35).

Studiedesign: Studien använde en dubbelblindad, placebokontrollerad RCT-design och utfördes i Indonesien.

Studiepopulation: Studiedeltagarna rekryterades från en tidigare studie av samma forskargrupp. Inklusionskriterier var barn mellan två och tio år med diagnoserna autistiskt syndrom, Aspergers syndrom och genomgripande störning i utvecklingen UNS enligt DSM-IV. Totalt 74 deltagare mellan fem och åtta år blockrandomiserades: 38 till interventionsgrupp och 36 till kontrollgrupp. Efter bortfall kvarstod 24 deltagare i interventionsgrupp (21 pojkar, tre flickor) och 26 deltagare i kontrollgrupp (23 pojkar, tre flickor).

Intervention: Interventionsgruppen intog gluten och mjölkprotein i form av rent kasein. Interventionen bestod av sex kakor per dag innehållande totalt 11 g gluten och 12 g kasein i sju på varandra följande dagar. Kontrollgruppen blev tilldelade placebo-kakor innehållande totalt 30 g rismjöl under samma tidsperiod. Kost utöver intervention angavs inte.

Datainsamling och dataanalys: Grad av GI-symtom mättes med Gastrointestinal Symptom Severity Index (GSSI).

Resultat: Vid baslinjen uppmätte alla deltagare noll i GSSI. Efter interventionen var medelvärdet noll (noll till sju) i kontrollgruppen och tre (noll till nio) i interventionsgruppen. Ingen signifikant skillnad sågs inom kontrollgruppen före och efter intervention ($p=0,102$). Inom interventionsgruppen sågs en signifikant skillnad i GSSI före och efter intervention ($p=0,027$). Skillnaden mellan de två grupperna var inte signifikant ($p=0,067$). Resultaten kunde ge en viss antydning om att supplementering av gluten och mjölkprotein (kasein) skulle kunna öka GI-symtom hos barn med ASD.

Studiekvalitet: Efter granskning enligt "Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier" utformad av SBU bedömdes studien ha medelhög studiekvalitet. Det var en randomiserad, kontrollerad studie vilket i sig höjde kvaliteten på studien. Sammansättningen i grupperna uppfattades som oklar då olika värden för gruppernas storlekar angavs. Den totala risken för selektionsbias bedömdes ändå som låg. Studien var dubbelblindad och studiedeltagarna behandlades lika utöver interventionen. Följsamheten var oklar då det inte dokumenterades i studien, men den totala risken för behandlingsbias bedömdes ändå som låg.

Utfallsmåttet var känsligt och mättes inte med validerade mätmetoder vilket gjorde att risken för bedömningsbias ansågs vara medelhög. Studien hade ett balanserat bortfall i interventions- och kontrollgrupp på sammanlagt 30-32 %. Den statistiska hanteringen av bortfallet var oklar, även balansen i baslinjevariabler då dessa variabler angavs först efter bortfall. Risken för bortfallsbias bedömdes som hög. Studien angav att ett studieprotokoll hade följts och enbart de angivna utfallsmåtten redovisades i resultaten. Inga biverkningar mättes men den totala risken för rapporteringsbias bedömdes ändå som låg. Risken för intressekonfliktbias ansågs vara låg.

Tabell 2. Sammanfattning av de granskade studiernas upplägg, resultat och studiekvalitet

Publikation	Design	Population	Intervention	Effektmått (GI-symtom)	Kvalitet
Hyman, S. L et al. 2016 (34)	Dubbel-blindad cross over-studie	22 barn med medelålder 3,8 (3-5) år. 14 deltagare kvar efter bortfall. Bortfall: 36 %.	Mellanmål efter deltagares personliga preferenser innehållande 20 g vetemjöl för glutenprovokation och 22 g komjölkspulver för mjölkproteinprovokation.	Dag 0: I ¹ : 1,31±0,62 I ² : 3,84±0,91 K ¹ : 1,53±0,78 K ² : 3,85±1,00 Dag 1: I ¹ : 1,43±0,65 I ² : 4,00±1,02 K ¹ : 1,63±1,13 K ² : 4,08±1,04 Dag 2: I ¹ : 1,44±0,91 I ² : 4,23±1,13 K ¹ : 1,75±1,32 K ² : 4,02±1,09 $p^1=1,00$ $p^2=0,81$	Hög till medelhög
Navarro, F. et al. 2015 (22)	Dubbel-blindad RCT.	Tolv barn varav sex i interventionsgrupp, medelålder 6 (6-7) år, och sex i kontrollgrupp, medelålder 5,5 (4-7) år. Bortfall: 0 %.	Tillskott i pulverform innehållande 0,5 g glutenpulver/kg kroppsvikt samt 0,5 g fettfritt komjölkspulver/kg kroppsvikt per dag i fyra veckor.	Baslinje: I: 0 symtom K: 2 symtom Vecka 2: I: 0 symtom K: 2 symtom Vecka 4: I: 3 symtom K: 8 symtom Ingen skillnad mellan I och K.	Hög till medelhög
Pusponegoro, H. D et al. 2015 (35)	Dubbel-blindad RCT.	74 barn varav 38 i interventionsgrupp, medelålder 5,4 (4,8-6,7) år, och 36 i kontrollgrupp, medelålder 5,1 (4,3-6,1) år. 24 (I) och 26 (K) deltagare kvar efter bortfall. Bortfall: 30-32 %.	Sex kakor innehållande totalt 11 g gluten och 12 g kasein/dag i sju dagar.	GSSI, median (spridning): I: 3 (0-9) $p=0,027$ K: 0 (0-7) $p=0,102$ Skillnad mellan I och K: $p=0,067$	Medelhög

I	Interventionsgrupp	Dag 0	Dag före provokation	¹	Avföringsfrekvens
K	Kontrollgrupp	Dag 1	Provokationsdag	²	Avföringskonsistens
		Dag 2	Dag efter provokation		

p^1 Förändring i avföringsfrekvens från dag 0 till dag 1/dag 2 mellan placebo- och GMF-kost.

p^2 Förändring i avföringskonsistens från dag 0 till dag 1/dag 2 mellan placebo- och GMF-kost.

3.2 Evidensgradering

De tre utvalda artiklarna bestod av två RCT-studier och en cross over-studie. Då både RCT och cross over ger en hög studiekvalitet blev utgångsläget för evidensgraderingen hög (++++).

Två av studierna (Navarro, F. et. al, 2015 och Hyman, S. L et. al, 2016) (22, 34) bedömdes ha hög till medelhög studiekvalitet. En studie (Pusponegoro, H. D et. al, 2015) (35) bedömdes ha medelhög studiekvalitet. Sammantaget gav detta vissa begränsningar rörande risk för bias, dock ansågs detta inte tillräckligt för nedgradering.

Alla tre studier utförde interventioner i form av provokationer. Ingen av studierna visade någon effekt av en GMF-kost på GI-symtom mellan interventions- och kontrollgrupp vilket ger en god överensstämmelse mellan studierna.

Studierna utfördes på få studiedeltagare vilket bidrog till osäkerhet kring generalisering för hela populationen. Att studiedeltagarna tilldelades provokationerna bidrog även det till osäkerhet då detta försvårar överförbarheten till klinisk praxis. Överförbarheten bedömdes som tillräckligt osäker för en nedgradering.

Ingen av studierna angav konfidensintervall och en av studierna redovisade inte några statistiska resultat av effekten. Att antalet studiedeltagare var få kan även det ha bidragit till vissa problem med precision men bedömdes inte som tillräckligt för en nedgradering. Inga problem ansågs finnas rörande publikationsbias då alla studier var utförda av olika forskargrupper.

De smärre bristerna i risk för bias och precision ansågs inte väga tillräckligt tungt för att leda till en nedgradering. Kvaliteten i de respektive studierna ansågs fortfarande vara tillräckligt hög och resultaten redovisades tydligt i artiklarna, även om den statistiska redovisningen i en av studierna uteblev. Den slutgiltiga bedömningen ledde totalt till ett stegs nedgradering. Detta visar måttlig evidensstyrka för att en GMF-kost saknar effekt på GI-symtom hos barn med ASD (se tabell 3).

Tabell 3. Evidensstyrka

Effektmått: gastrointestinala symtom		
Antal studier	3 st.	n=76
Risk för bias	Vissa begränsningar	?
Överensstämmelse	Inga problem	0
Överförbarhet	Osäkerhet	-1
Precision	Vissa problem	?
Publikationsbias	Inga problem	0
Antal frågetecken	2	0
Evidensstyrka	Måttlig	(+++)

4. Diskussion

Tre artiklar har granskats för att undersöka effekten av en GMF-kost på GI-symtom hos barn med ASD. Att en GMF-kost verkar sakna effekt på GI-symtom tillsammans med ett bristande underlag rörande möjliga biverkningar gör att varken rekommendation eller avrådan kring denna kost kan fastställas.

4.1 Systematisk metod

Denna översiktsartikel är genomförd med en systematisk metod vilket ger större tillförlitlighet och minimerar risken för att slump eller godtycklighet ska ha påverkat slutsatserna (38). Den genomförda litteratursökningen baseras på fritextord samt MeSH-termer. MeSH-termer används för att underlätta sökandet efter artiklar på ett visst ämne oberoende av vilka ord författarna har valt att använda (39). Detta tillsammans med att flera av sökningarna resulterade i dubletter kan tyda på att alla relevanta artiklar som finns publicerade på ämnet har påträffats.

Det finns dock vissa begränsningar i metoden. För en bredare sökning och för att säkerställa att inga relevanta artiklar har uteblivit hade sökningar kunnat göras i fler databaser än PubMed och Scopus. Ytterligare kombinationer av sökord samt fler relevanta fritextord och MeSH-termer hade kanske resulterat i fler träffar. Sökningen begränsades även av författarnas språkkunskaper då en studie på spanska påträffades som exkluderades. Det finns en möjlighet att resultatet från denna artikel hade varit betydande för slutsatsen.

Artiklarna granskades av författarna oberoende av varandra, detta för att inte påverkas i bedömningen av studiernas kvalitet och på så vis ge ökad styrka till metoden. Granskningen är dock subjektiv från författarnas håll då mallen för bedömning av studiernas kvalitet tolkas utifrån artikelförfattarna. Genom användandet av validerade granskningsmallar bör risken för fel i bedömningen ha minskat. Vid granskningen av de inkluderade artiklarna användes SBU:s mall för RCT-studier, trots att en av studierna var en cross over-design. För denna design var en del av frågorna svåra att applicera vilket kan ha bidragit till en eventuell felbedömning.

4.2 Inkluderade studier

Val av studiedesign påverkar hur tillförlitlig en studie anses. De inkluderade studiernas främsta styrka är att alla har använt en RCT- eller cross over-design där randomiseringen minskar risken för att andra faktorer än behandling med en GMF-kost ska påverka resultatet (38). Att två av studierna är utförda i USA (22, 34) och en i Indonesien (35) ökar även det tillförlitligheten till att studieresultatet kan generaliseras för en global population då studierna är utförda i olika delar av världen. Studierna av Hyman, S. L et al. (2016) (34) samt Navarro, F. et al. (2015) (22) har båda exkluderat barn med mag-tarmproblem som celiaki eller inflammatoriska tarmsjukdomar. I studien av Pusponero, H. D et al. (2015) (35) har de barn exkluderats som har ätit en GMF-kost inom de närmsta månaderna, vilket kan tolkas som att alla barn med en påvisad allergi eller intolerans har exkluderats. Detta stärker antagandet om att barnens GI-problematik och studiernas resultat inte beror på eventuella bakomliggande allergier, intoleranser eller sjukdomar.

Studierna av Hyman, S. L et al. (2016) (34) samt Navarro, F. et al. (2015) (22) har även inlett sina interventionsperioder med sex respektive två veckor där alla studiedeltagare har fått äta en strikt GMF-kost för att förhindra påverkan av intag före studiens start. Detta upplevs som mycket positivt då studiedeltagarnas utgångsläge vid studierna start blir mer likvärdigt. Under dessa veckor har dietister tillhörande respektive studie kontrollerat följsamhet till kosten och även hjälpt studiedeltagarna och deras vårdnadshavare att bibehålla ett adekvat näringsintag. I samtliga studier har provokationer och placebo tilldelats studiedeltagarna, detta för att möjliggöra blindning inför vilken intervention som gavs samt ytterligare öka följsamheten.

I studien av Hyman, S. L et al. (2016) (34) har biverkningar mätts. Studien har undersökt kostens bieffekter som exempelvis försämring av beteenden typiska vid ASD och näringsbrist. Att mäta eventuella brister som kan uppstå i och med en eliminationskost är ytterst relevant för en population som redan har en ökad risk för ett inadekvat näringsintag (8, 9). I denna studie har en dietist följt upp studiedeltagarna veckovis för att bedöma näringsintag och minska risk för näringsbrist (32).

Den största bristen i studien av Hyman, S. L et al. (2016) (34) anses vara det stora bortfallet på åtta av 22 inkluderade studiedeltagare. Alla avslutade sitt deltagande under implementeringsfasen och alltså innan provokationsfasens start, vilket kan tolkas som mer positivt än om studiedeltagarna hade avbrutit efter påbörjat intag av provokationer. I denna studie finns även en oklarhet kring vad provokationerna bestod av då det enda som anges är att mellanmålen har varit individualiserade för varje studiedeltagare för att passa deras personliga preferenser. Efter kontakt med författarna till artikeln framgår det att den mängd gluten- och mjölkpulver som krävs för effekt av provokation har säkerställts, detta i en volym som är anpassad efter vad barnet vanligtvis äter med tanke på dess ålder och kosthistorik. Hade författarna redovisat en utförligare bild av vad studiedeltagarnas mellanmål faktiskt bestod av hade interventionen varit tydligare.

I studien av Pusponero, et al. (2015) (35) anges tre olika redovisningar för antalet studiedeltagare. I löpande text beskrivs att 74 studiedeltagare har randomiserats till två grupper (38 i interventionsgrupp, 36 i kontrollgrupp) och att ett bortfall på tolv personer i respektive grupp ger en interventionsgrupp med 24 studiedeltagare och en kontrollgrupp med 26 deltagare. I tabellen över studiedeltagarnas karaktäristika anges att totala antalet deltagare i interventionsgruppen är 24 personer (21 pojkar, tre flickor) men att kontrollgruppen består av totalt 26 deltagare, där könsfördelningen skulle vara 23 pojkar och 13 flickor. Slutligen, i flödesschemat över randomiseringen anges att bortfallet på tolv deltagare i vardera grupp skulle ge 23 deltagare i interventionsgruppen och 24 deltagare i kontrollgruppen. Författarna till artikeln har kontaktats utan resultat och osäkerheten kring studiedeltagarna kvarstår.

I samma studie (35) har inga skillnader mellan interventions- och kontrollgruppen återfunnits. Inom interventionsgruppen har däremot en signifikant skillnad i förekomst av GI-symtom före och efter intervention ($p=0,027$) påvisats där GI-symtomen har ökat efter intag av gluten och mjölkprotein men inte efter intag av placebo. Pusponero, H. D et al. föreslår därför att ett intag av gluten och mjölkprotein kan ge ökade GI-symtom hos barn med ASD. Detta anses vara en långdragen slutsats då mycket kan ha påverkat studiens resultat. Det var en kort studie där interventionen varade i endast sju dagar. Även om intaget av kosterna skulle kunna visa direkta GI-symtom kan det anses vara alldeles för kort tid för att kunna säkerställa att skillnaden i GI-symtom verkligen beror på gluten och mjölkprotein. Studien anger heller inte vad deltagarna har ätit utöver interventionen. Barnen har inte fått några instruktioner om att äta en GMF-kost utöver intervention, vilket gör att det övriga intaget av gluten och

mjölkprotein kan variera stort mellan enstaka studiedeltagare men även mellan interventions- och kontrollgrupp. Risken att intaget av gluten och mjölkprotein är större i kontrollgruppen, trots ett intag av placebo, kan alltså inte uteslutas.

En ojämn könsfördelning uppvisas i de inkluderade studierna då deltagarna består till största delen av pojkar och endast ett fåtal flickor är med i undersökningarna. Att diagnoskriterierna är baserade på studier gjorda främst på pojkar ökar förståelsen för varför könsfördelningen ser ut som den gör. Pojkar och flickor med ASD uppvisar delvis olika symtom och bakgrunden till diagnoskriterierna skulle kunna leda till att symtomen oftare uppmärksammas hos pojkar. Detta kan leda till att flickor mer sällan utreds och diagnostiseras (1). För att garantera att alla barn oavsett kön får adekvat hjälp och rätt stöd krävs att flickors symtombild uppmärksammas samt en eventuell omformulering av diagnoskriterier så att de inkluderar autistiska drag hos båda könen.

4.3 Samband mellan en GMF-kost och GI-symtom

Flera studier har undersökt effekten av en GMF-kost på beteenden vid ASD men endast ett fåtal har undersökt kostens effekt på GI-symtom. De studier som har granskats i denna systematiska översiktsartikel (22, 34, 35) har försökt hitta en koppling mellan GMF-kost och GI-symtom men inte beskrivit sina hypoteser kring den fysiologiska mekanismen bakom denna koppling. Att gluten och mjölkprotein skulle kunna ha en påverkan verkar fortfarande grunda sig i hypotesen om dessa proteiners opioidliknande effekt på CNS (12) vilket skulle kunna ge en möjlig förklaring till en del av de beteenden som uppvisas vid ASD. Denna hypotes ger dock ingen förklaring till GI-symtomen i sig. Reflektioner finns kring orsaken bakom de vanligt förekommande GI-symtomen hos barn med ASD där bland annat en ökad IP (21) och underliggande GI-problematik är delar av förklaringen (40). Än finns ingen tydlig hypotes om varför det skulle finnas ett samband mellan GI-symtom och gluten och mjölkprotein. Varför sambandet har dragits i första hand framstår som oklart.

4.4 Barn med ASD som studiepopulation

GI-symtom är på många sätt ett känsligt utfallsmått som lätt kan leda till fel i mätningar oavsett förekomsten av diagnosen ASD eller ej. Olika individer har olika smärttröskel och något som uppfattas som ett problem för en person kanske inte gör det för en annan. Bedömningen blir lätt subjektiv och än mer oprecis när en andra part, i detta fall barnens vårdnadshavare, ska ange hur symtomen yttrar sig. Att mäta symtom hos barn med begränsad kommunikativ förmåga (2) kan ytterligare försvåra bedömningen. En rapporterad buksmärta hos barnet skulle i själva verket kunna bero på mättnad efter en stor måltid och inte på grund av gluten och mjölkprotein. GI-symtomen skulle även kunna bero på en förändring i tarmmotilitet efter intag av föda vilket kan skapa ett behov av tarmtömning, så kallad gastrokolisk reflex (41). En begränsad kommunikation skulle kunna leda till att vårdnadshavaren överskattar graden av symtom, vilket ger en felrapportering. De studier vi har inkluderat i denna artikel har alla försökt att undvika detta genom att blinda både studiedeltagare och vårdnadshavare för vilken intervention som gavs. En nackdel är dock att Navarro, F. Et al. (2015) och Pusponero, H. D (2015) (22, 35) har använt sig av icke validerade frågeformulär. Validerade frågeformulär kan minska risken för bedömningsbias vilket blir extra viktigt för ett känsligt utfallsmått.

Något att ta i beaktande är de stora bortfallen i studierna av Pusponogoro, H. D et al. (2015) (35) och Hyman, S. L et al. (2016) (34) på 30-32 % respektive 36 %. Kostinterventioner innebär ofta stora livsstilsförändringar som kräver stort engagemang av studiedeltagarna och skulle därför kunna orsaka ett större bortfall än i andra typer av studier. I de granskade studierna skulle den stora procentandelen av bortfallet kunna förklaras av få studiedeltagare. Om en deltagare faller bort från det redan lilla urvalet får detta större konsekvenser än om det totala antalet deltagare hade varit större. Få studiedeltagare och stora bortfall kan ha påverkat signifikansen för effekten av GMF-kost på GI-symtom. Skulle fler och större studier genomföras hade eventuella effekter kanske påträffats.

Problematik som selektivt ätande, ett repetitivt beteende med svårigheter inför förändringar och bristande kommunikation är delar av vad som är kännetecknande för ASD (1, 2). Att genomföra studier på denna diagnosgrupp kan tänkas bidra till problem i rekrytering av studiedeltagare, följsamhet till intervention och bortfall. Vårdnadshavare till barn med ASD skulle kunna antas vara måna om att hitta ett sätt för deras barn att få en förbättrad symtombild och därför ha ett ökat intresse för att låta sina barn delta i en studie som skulle kunna förverkliga detta. I Sverige finns dock endast omkring 15 000 barn med diagnosen ASD (1). Dessa barn finns utspridda över hela landet vilket antas kunna försvåra möjligheten att uppnå ett tillräckligt stort antal studiedeltagare för en välgjord studie på endast en ort eller en regions autismcentrum. För detta skulle nationella samarbeten mellan olika centrum behövas, något som skulle kunna kräva ytterligare finansiering av studien. Att flera av barnen med ASD redan har en utvecklad problematik kring mat och intag (4-7) skulle kunna bidra med svårigheter kring en kostförändring och leda till försämrad följsamhet till en intervention. Även om vårdnadshavarna till barnen är motiverade skulle detta fort kunna förändras om barnen uppvisar tydligt motstånd inför att äta det studien kräver. Att tvinga sig själv att göra något som upplevs obehagligt eller olustigt är en sak, men att tvinga sitt barn kan tänkas vara betydligt svårare, speciellt om barnet inte själv kan kommunicera eller uttrycka sina upplevelser. Detta skulle kunna leda till att en studie får ett högre bortfall, minskad följsamhet och därigenom en högre osäkerhet i resultaten.

4.5 GMF-kost

Att följa en strikt GMF-kost kräver stora insatser av både vårdnadshavare och barn. Svårigheter kring mat är vanligt förekommande hos barn med ASD (4-7) och det kan finnas en problematik i att införa en restriktiv kost utan att veta säkert om kosten kommer att ge effekt. Vid en GMF-kost utesluts livsmedel innehållande både gluten och mjölkprotein. Genom att utesluta dessa livsmedel kan en betydande del av barnets intag av energi, protein och kostfiber gå förlorat. Dessa livsmedel är även källor till flera andra näringsämnen viktiga för ett barn som växer, som vitamin D och kalcium. Risken finns att barnet skulle ha svårt att återgå till sin ursprungliga kost om effekten uteblir. Att följa en GMF-kost skulle dessutom kunna bidra till extra kostnader för vårdnadshavarna då specialprodukter ofta är dyrare än standardlivsmedel. Visst kan det finnas en positiv aspekt i att exkludera vissa livsmedel, som minskat ekologiskt fotavtryck genom minskat intag av mejeriprodukter, men frågan är om populationen barn med ASD är den rätta gruppen att göra en så pass stor och krävande intervention på. Det finns skäl att tro att en introduktion av en GMF-kost skulle kunna leda till en större belastning än vad den gör nytta.

Många vårdnadshavare har en stark tro till att rätt kost har en positiv inverkan på autistiska drag (27) och det är vanligt förekommande att vårdnadshavare till barn med ASD använder sig av alternativ medicin för att förbättra barnens tillstånd (42). Detta kan grunda sig i att den

medicinska kunskapen om diagnosen ASD är begränsad vilket bidrar till en frustration hos vårdnadshavarna. Det finns en möjlighet att denna frustration tillsammans med en förhoppning och en önskan om en förbättring av barnets uppvisade symtom skulle kunna vara en orsak till varför GMF-kosten används trots avsaknad av tydliga riktlinjer. Alla barn har rätt till en god hälsa och att få hjälp av hälso- och sjukvården att uppnå detta (29). Dagens forskning pekar på att en GMF-kost inte kan lindra barnens upplevda GI-symtom, men då kosten fortfarande används kan det ses som sjukvårdens ansvar att informera vårdnadshavare och barn (29) om risker och konsekvenser som kan uppkomma av att introducera en GMF-kost

Att utesluta gluten eller mjölkprotein ur kosten är nödvändigt i de fall där förekomst av celiaki eller mjölkproteinallergi kan påvisas (30, 31) men ofta mindre relevant om ingen bakomliggande orsak hittas. Sannolikheten för att ett av dessa proteiner skulle vara den enda bidragande orsaken till uppvisade GI-symtom kan tänkas vara relativt liten. Symtomen kan bero på en mängd orsaker där det selektiva ätandet skulle kunna vara en bidragande faktor. En ensidig kost kan leda till höga eller låga intag av kostfiber och vätska vilket både kan leda till förstoppning såväl som diarré. Att barn med ASD sitter stilla mer än andra barn (11) skulle kunna vara en del av förklaringen till varför barn med ASD oftare uppvisar GI-symtom (25).

Barn med ASD uppvisar även en rad beteenden som kan innebära större begränsningar i vardagen än vad GI-symtomen gör. Kanske kan det vara så att en förbättring av GI-symtom inte är den främsta anledningen till att barn och vårdnadshavare använder sig av en GMF-kost. Det finns studier som visar på förbättringar i barnens beteende efter uteslutande av gluten och mjölkprotein (15, 16, 43), förbättringar som skulle kunna leda till en ökad livskvalitet och förenklad vardag för hela familjer. Artikelförfattarnas misstanke är att kosten fortsätter att användas i förhoppning om en förbättrad utveckling på förmågor som bland annat social kompetens, kommunikation och interaktion, detta trots brist på fastställda rekommendationer, och att en förbättrad GI-problematik är sekundär.

5. Slutsats

Endast tre randomiserade, kontrollerade studier har gjorts på detta ämne, alla med få studiedeltagare. Studierna av Pusponero, H. D et al. (2015) (35) samt Hyman, S. L et al. (2016) (34) har stora bortfall vilket skulle kunna förklaras av svårigheterna i att undersöka studiepopulationen barn med ASD.

I studien av Hyman, S. L et al. (2016) (34) påvisas inga allvarliga biverkningar av en GMF-kost som behandling vid GI-symtom medan studierna av Pusponero, H. D et al. (2015) (35) samt Navarro, F. et al. (2015) (22) inte har mätt detta. Det bristande underlaget för möjliga biverkningar gör att ingen avrådan kring denna kost kan fastställas.

Det finns en måttlig evidensstyrka (+++) för att en GMF-kost saknar effekt på GI-symtom hos barn med ASD. Detta gör att kosten inte kan rekommenderas som behandling till barn med ASD. I dagsläget bör en GMF-kost begränsas till individer med en påvisad allergi eller intolerans (44, 45). Mer forskning på GMF-kostens effekt vid GI-symtom behövs.

Referenser

1. Nordin-Olson E. Barn som tänker annorlunda : barn med autism, Aspergers syndrom och andra autismspektrumtillstånd. Stockholm: Socialstyrelsen; 2010.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Elektronisk resurs] : DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
4. Ahearn WH, Castine T, Nault K, Green G. An assessment of food acceptance in children with autism or pervasive developmental disorder-not otherwise specified. *Journal of autism and developmental disorders*. 2001;31(5):505-11.
5. Martins Y, Young RL, Robson DC. Feeding and eating behaviors in children with autism and typically developing children. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(10):1878-87.
6. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(9):2159-73.
7. Hubbard KL, Anderson SE, Curtin C, Must A, Bandini LG. A comparison of food refusal related to characteristics of food in children with autism spectrum disorder and typically developing children. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2014;114(12):1981-7.
8. Xia W, Zhou Y, Sun C, Wang J, Wu L. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *European journal of pediatrics*. 2010;169(10):1201-6.
9. Zimmer MH, Hart LC, Manning-Courtney P, Murray DS, Bing NM, Summer S. Food variety as a predictor of nutritional status among children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(4):549-56.
10. Kummer A, Barbosa IG, Rodrigues DH, Rocha NP, Rafael Mda S, Pfeilsticker L, et al. [Frequency of overweight and obesity in children and adolescents with autism and attention deficit/hyperactivity disorder]. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*. 2016;34(1):71-7.
11. Must A, Phillips SM, Curtin C, Anderson SE, Maslin M, Lividini K, et al. Comparison of sedentary behaviors between children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Autism : the international journal of research and practice*. 2014;18(4):376-84.
12. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends in Neurosciences*. 1979;2(C):174-7.
13. Shattock P, Whiteley P. Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2002;6(2):175-83.
14. Zioudrou C, Streaty RA, Klee WA. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *The Journal of biological chemistry*. 1979;254(7):2446-9.
15. Knivsberg AM, Reichelt KL, Høien T, Nodland M. A randomised, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional neuroscience*. 2002;5(4):251-61.
16. Pennesi CM, Klein LC. Effectiveness of the gluten-free, casein-free diet for children diagnosed with autism spectrum disorder: based on parental report. *Nutritional neuroscience*. 2012;15(2):85-91.

17. Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(3):413-20.
18. Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2011;23(3):213-25.
19. Millward C, Ferriter M, Calver S, Connell-Jones G. Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):Cd003498.
20. Mulloy A, Lang R, O'Reilly M, Sigafoos J, Lancioni G, Rispoli M. Gluten-free and casein-free diets in the treatment of autism spectrum disorders: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010;4(3):328-39.
21. de Magistris L, Familiari V, Pascotto A, Sapone A, Frolli A, Iardino P, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;51(4):418-24.
22. Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutritional neuroscience*. 2015;18(4):177-85.
23. Nikolov RN, Bearss KE, Lettinga J, Erickson C, Rodowski M, Aman MG, et al. Gastrointestinal symptoms in a sample of children with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39(3):405-13.
24. Gorrindo P, Williams KC, Lee EB, Walker LS, McGrew SG, Levitt P. Gastrointestinal dysfunction in autism: parental report, clinical evaluation, and associated factors. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*. 2012;5(2):101-8.
25. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):872-83.
26. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(9):920-4.
27. Raiten DJ, Massaro T. Perspectives on the nutritional ecology of autistic children. *Journal of autism and developmental disorders*. 1986;16(2):133-43.
28. Hopf KP, Madren E, Santianni KA. Use and Perceived Effectiveness of Complementary and Alternative Medicine to Treat and Manage the Symptoms of Autism in Children: A Survey of Parents in a Community Population. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. 2016;22(1):25-32.
29. UNICEF. Barnkonventionen: FN:s konvention om barnens rättigheter [Internet]. Stockholm: UNICEF Sverige; 2009 [cited 2017-04-16]. Available from: <https://unicef.se/barnkonventionen/las-texten - full>.
30. Livsmedelsverket. Gluten [Internet] Uppsala: Livsmedelsverket; 2017 [cited 2017-03-20]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/allergi-och-overkanslighet/gluten/>.
31. Livsmedelsverket. Mjölk och laktos [Internet]. Uppsala: Livsmedelsverket; 2017 [cited 2017-03-20]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/sjukdomar-allergier-och-halsa/allergi-och-overkanslighet/mjolk-och-laktos/>.
32. Nelms MN. *Nutrition therapy and pathophysiology*. Boston, Mass.: Cengage Learning; 2016.
33. Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. *Complementary therapies in medicine*. 2012;20(6):437-40.

34. Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(1):205-20.
35. Pusponogoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2015;104(11):e500-5.
36. Audisio LA, Laguzzi J, Lavanda I, Leal M, Herrera J, Carrazana C, et al. Improvement in symptoms and nutritional assessment after following a gluten - And casein - Free diet in a group of children with autism from an specialised institution. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*. 2013;33(3):39-47.
37. SBU. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014 [cited 2017 02 22]. Available from: http://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/mall_randomiserade_studier.pdf.
38. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården : en handbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.
39. Institutet K. Vad är nyttan med MeSH-termer [Internet]. Stockholm: Karolinska Institutets Univeristetsbibliotek; 2017 [cited 2017-02-22]. Available from: <https://mesh.kib.ki.se/info/vad-ar-nyttan-med-mesh-termer>.
40. Lau NM, Green PH, Taylor AK, Hellberg D, Ajamian M, Tan CZ, et al. Markers of Celiac Disease and Gluten Sensitivity in Children with Autism. *PloS one*. 2013;8(6):e66155.
41. Duthie HL. Colonic response to eating. *Gastroenterology*. 1978;75(3):527-8.
42. Hanson E, Kalish LA, Bunce E, Curtis C, McDaniel S, Ware J, et al. Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(4):628-36.
43. Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional neuroscience*. 2010;13(2):87-100.
44. Cruchet S, Lucero Y, Cornejo V. Truths, Myths and Needs of Special Diets: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism, Non-Celiac Gluten Sensitivity, and Vegetarianism. *Annals of nutrition & metabolism*. 2016;68 Suppl 1:43-50.
45. Lazaro CP, Ponde MP, Rodrigues LE. Opioid peptides and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorders. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*. 2016;38(3):243-6.

Bilaga 1

Bilaga 1. Inkluderade och exkluderade artiklar lästa i fulltext.

Artikel	Orsak till exklusion
Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L. The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. <i>Journal of autism and developmental disorders</i> . 2006;36(3):413-20.	Mäter inte gastrointestinala symtom
Harris C, Card B. A pilot study to evaluate nutritional influences on gastrointestinal symptoms and behavior patterns in children with Autism Spectrum Disorder. <i>Complementary therapies in medicine</i> . 2012;20(6):437-40.	Tvärsnittsstudie
Navarro F, Pearson DA, Fatheree N, Mansour R, Hashmi SS, Rhoads JM. Are 'leaky gut' and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? <i>Nutritional neuroscience</i> . 2015;18(4):177-85.	Inkluderad
Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. <i>Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)</i> . 2015;104(11):e500-5.	Inkluderad
Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, et al. The Gluten-Free/Casein-Free Diet: A Double-Blind Challenge Trial in Children with Autism. <i>Journal of autism and developmental disorders</i> . 2016;46(1):205-20.	Inkluderad
Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K. Effects of Gluten Free / Casein Free Diet in Young Children with Autism: A Pilot Study. <i>Journal of Developmental and Physical Disabilities</i> . 2011;23(3):213-25.	Mäter inte gastrointestinala symtom
Audisio LA, Laguzzi J, Lavanda I, Leal M, Herrera J, Carrazana C, et al. Improvement in symptoms and nutritional assessment after following a gluten - And casein - Free diet in a group of children with autism from an specialised institution. <i>Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria</i> . 2013;33(3):39-47.	Skriven på spanska